

Комбіноване застосування топічного стероїду та нанокосметичного препарату в дерматологічній практиці

Короленко В. В.

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКОГО СТЕРОИДА И НАНОКОСМЕТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Короленко В.В.

Рассмотрена проблема использования стероидов как средства локальной терапии. Сделан вывод о том, что в нынешних социально-экономических условиях очень важно учитывать экономическую доступность лекарственных средств, которая должна адекватно коррелировать с клинической эффективностью. Оптимальным выбором можно считать препарат «Локоид», который выпускается в пяти формах: крем, мазь, лосьон, липокрем и креол. Его применение в сочетании с нанокосметическим средством Локобейз дает возможность достичь хорошего клинического результата и обеспечить высокий комплаенс, что ведет к улучшению качества жизни пациентов.

COMBINED USE OF THE TOPIC STEROID AND NANOCOSMETIC PREPARATION IN DERMATOLOGICAL PRACTICE

Korolenko V.V.

The problem of using steroids as the local therapy agent is considered. A conclusion is done that in the present socio-economic conditions it is of first importance to take into account economic availability of medications, which must adequately correlate with their clinical efficiency. The preparation "Lokoid" produced in five forms – cream, ointment, lotion, lipokrem and kreol – may be considered as the optimum choice. Its use in combination with the nanocosmetic preparation Lokobeis enables to attain a good clinical result and to provide high compliance that causes the improvement of patients' life quality.

Глюкокортикостероїдні гормони (ГКС) є однією з найпоширеніших груп лікарських засобів для лікування ряду запальних дерматозів. Місцеве застосування глюкокортикостероїдних препаратів, що мають потужний позитивний вплив на різні ланки патогенезу багатьох дерматозів, дає змогу впливати безпосередньо на вогнища ураження тканини й у такий спосіб купірувати запальний процес у шкірі, не застосовуючи системного лікування. З іншого боку, навіть при місцевій гормональній терапії потрібна певна обережність через можливий розвиток побічних ефектів і вироблення резистентності до традиційних лікарських засобів [1].

Успіх лікування при призначенні топічних (місцевих) ГКС багато в чому визначається правильністю вибору препарату й адекватним використанням його лікарських форм у кожному конкретному разі. Вибір кортикостероїдного засобу на тлі постійно зростаючого надходження на фармацевтичний ринок нових лікарських препаратів іноді уявляється для практичного лікаря досить складним завданням, що вимагає постійного поповнення спеціальних знань [3].

На вітчизняному ринку натеper присутня велика кількість кортикостероїдних препаратів для місцевого застосування. Може скластися помилкове враження, що всі вони приблизно однакові й немає великої різниці, який препарат використовувати. Однак такий підхід відчутно знижує клінічну ефективність лікування, підвищує ризик появи місцевих і системних небажаних реакцій (НР) і веде до негативного ставлення до «гормональних препаратів» у населення.

Розглянемо загальні принципи вибору місцевого кортикостероїдного засобу. Місцеві ГКС, маючи виражену протизапальну, протисвербіжну й вазоконстрикторну дію, відрізняються не лише хімічною структурою синтетичного стероїду, але й силою впливу або потенційною активністю. З цього погляду існують класифікації місцевих стероїдних препаратів за силою дії, серед яких найбільш прийнятною є Анатомічна терапевтична хімічна класифікація (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC), яка поділяє ці препарати на чотири класи [7, 8]:

- препарати 1 класу (слабкі) – гідрокортизон, преднізолон – застосовують переважно для

лікування дітей у віці до 6 місяців, а також при слабко виражених запальних явищах у дорослих, особливо при локалізації вогнищ на обличчі, шії та в області складок;

- препарати 2 класу з помірною активністю – флуметазон, флукортолон – можуть бути призначені хворим за відсутності ефекту від застосування ГКС 1 класу, а також при більше вираженому запаленні шкіри;

- препарати 3 класу (сильні ГКС) – наприклад, гідрокортизону бутират – доцільно застосовувати хворим з торпідним перебігом дерматозу, а також з метою швидкого усунення гострих запальних процесів;

- препарати 4 класу (дуже сильні) – наприклад, клобетазолу пропіонат – застосовують винятково у випадках неефективності препаратів попередніх класів.

Варто приділити увагу можливим НР у разі застосування місцевих ГКС; ці реакції прямо пов'язані з:

- активністю препарату;
- формою випуску;
- способом застосування;
- тривалістю використання.

Хоча в цілому місцеві ГКС вважаються безпечними, при тривалому або надмірному їхньому використанні в дорослих існує ризик розвитку НР. Необхідна виняткова обережність при дерматозах у дітей; у такому разі тривалість курсу лікування ГКС не повинна перевищувати 7 днів [2].

Застосування ГКС у ділянці обличчя, згинальних поверхонь або інших ділянок з тонкою шкірою може викликати атрофію шкіри й підвищену системну абсорбцію, тому такого застосування варто уникати. Ризик атрофії шкіри найвищий при використанні фторованих ГКС, таких як:

- флуоцинолону ацетонід;
- тріамцинолону ацетонід;
- солі бетаметазону.

Імовірно, це пов'язане з інгібуванням функції фібробластів, які синтезують важливі структурні компоненти дерми. Атрофія клінічно виявляється у вигляді блискучої, зморшкуватої шкіри, що стає прозорою, з видимою васкуляризацією [4].

ГКС не повинні застосовуватися на шкірі періорбітальної ділянки через небезпеку розвитку глаукоми. Кортикостероїди також інгібують процес загоєння ран; тому дані препарати не слід застосовувати в ділянці виразок, що гояться.

Місцеві ГКС застосовують один або два рази на день; тривалість їхнього використання звичайно обмежується 3-4 тижнями безперервної терапії. Однак частота й тривалість лікування можуть істотно варіювати залежно від активності препарату, ділянки ураженої шкіри, а також тактики лікаря й комплаєнсу пацієнта.

Тривале застосування місцевих ГКС під-

вищує ризик розвитку НР, хоч не завжди є ефективнішим. Наприклад, пацієнти з більшою тривалістю захворювання, які використовували більше високі дози ГКС, мають тенденцію до більше високої частоти зустрічальності телеангіектазій. Застосування місцевих ГКС також може викликати появу стрій (смуг розтягання), які негативно сприймаються пацієнтами, як косметичний дефект. Також може розвинути тахіфілаксія (зниження ефективності місцевих ГКС при повторному застосуванні).

Крім того, після припинення лікування місцевими ГКС, особливо після тривалого застосування, може розвинути феномен відміни – загострення або рецидив дерматозу. Цей феномен може бути наслідком викликаного кортикостероїдами Ig-опосередкованої гіперчутливості, особливо після припинення їхнього застосування, що призводить до посилення типового для гострої фази atopічного дерматиту Th2-відповіді.

Тому місцеві ГКС варто відмінити поступово, зменшуючи активність препаратів або кратність застосування. При поширеному дерматиті слід дотримуватися обережності через ризик розвитку системних НР внаслідок абсорбції великої кількості ГКС. Підвищена абсорбція ГКС може призвести до серйозних наслідків, у тому числі до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи й синдрому Кушинга. У дітей системна абсорбція може також призводити до порушення секреції гормону росту й, відповідно, затримки росту.

При тривалому лікуванні ГКС у дитини варто контролювати рівень кортизолу в плазмі крові й стежити за ростом [1, 3]. Використання місцевих ГКС також може викликати алергійний контактний дерматит. За оціночними даними, у 5 з 100 пацієнтів відзначається алергія на місцеві ГКС, найчастіше – з ознаками застійного дерматиту й утворенням виразок на нижніх кінцівках. У всіх випадках, поза залежністю від захворювання шкіри, для зниження ризику розвитку НР топічних ГКС звичайно рекомендують при досягненні клінічного ефекту припиняти застосування зовнішнього ГКС [8].

Більшість ГКС для місцевого застосування є рецептурними препаратами, однак досить часто виникає ситуація, коли пацієнт просить провізора порадити йому яку-небудь «гормональну мазь» для зняття симптомів гостро виниклого дерматиту (наприклад, після укусу комах, контактної алергійної реакції тощо). У подібних випадках варто рекомендувати топічні ГКС, які мають безрецептурний статус. Не слід рекомендувати пацієнтам для самолікування галогенізовані топічні стероїди старого покоління, такі, як тріамцинолону ацетонід і флуоцинолону ацетонід, у зв'язку з високим ризиком розвитку НР, у першу чергу, атрофії шкіри [5].

При наявності галогену в молекулі стероїд-

ного препарату відбувається уповільнення метаболізму стероїду (таким чином, препарат довше існує в активній формі) і зменшення зв'язування препарату із транскортином у крові (тому збільшується вільна, біологічно активна фракція препарату). Отже, ризик НР у галогенізованих препаратів вище.

Останнім часом з'явилося нове покоління місцевих ГКС, що не містять у своїй структурі галогенів (негалогенізовані), що робить їх значною мірою вільними від багатьох із зазначених НР. Ці препарати вдало поєднують у собі високу терапевтичну ефективність сильних ГКС і мінімальний ризик розвитку НР, наближаючись за цим параметром до природного ГКС гідрокортизону. Вони можуть використовуватися в дитячій практиці, застосовуватися на будь-якій ділянці шкірного покриву, а при хронічних процесах – для тривалого курсового лікування.

Одним з таких негалогенізованих топічних ГКС є гідрокортизону бутират («Локоїд»). Він містить гідрокортизон, етерифікований масляною кислотою в положенні С17 (гідрокортизону 17 бутират). «Локоїд» належить до групи сильних топічних ГКС [9, 12].

Завдяки високому вмісту ліпідів, роговий шар служить резервуаром для гідрокортизону бутирату. Після місцевого застосування у відповідній лікарській формі (ЛФ) гідрокортизону 17 бутират абсорбується шкірою, де він швидко й значною мірою перетворюється на менш активну форму гідрокортизону 21 бутират. На наступному етапі ця сполука розпадається до гідрокортизону й масляної кислоти. Лише невелика кількість гідрокортизону 17 бутирату проникає в системний кровоплин і швидко метаболізується в печінці до гідрокортизону й масляної кислоти.

Оскільки «Локоїд» активно метаболізується в шкірі, його ефекти обмежені лише епідермісом, і системна абсорбція вихідного ГКС залишається мінімальною. Із цим пов'язана низька частота НР у разі застосування «Локоїду» порівняно із фторованими ГКС.

Лікарські форми «Локоїду». Надзвичайно важливим аспектом фармакотерапії дерматозів є вибір відповідної лікарської форми (ЛФ). Лікарська основа може мати зволожуючі властивості й впливати на абсорбцію препарату. Щоб справити терапевтичний ефект, топічний ГКС повинен досягти «точки прикладення», де він виявить свою дію. Такою «точкою прикладення» для них є клітини епідермісу. Ступінь проникнення препарату максимальний у разі застосування ГКС у формі мазі, значно менший – у формі крему й зовсім незначний – у формі розчину (лосьйону).

Суха шкіра малодоступна для проникнення зовнішнього ГКС, але мацерація й зволоження рогового шару епідермісу мазевою основою в

кілька разів збільшують проникність шкіри; тому:

- при хронічних дерматозах, що супроводжуються сухістю, лущенням, ліхенізацією, доцільніше застосовувати мазі;

- при гострих процесах з набряком, везикуляцією, мокнуттям перевага надається лосьйонам, аерозолям і кремам;

- на волосисту частину голови, обличчя, складки бажано наносити лосьйони, аерозолі, гелі й креми, що не містять жирової основи;

- при сильно інфільтрованих процесах збільшення концентрації й глибини проникнення препарату в шкіру можна досягти шляхом нанесення ГКС у вигляді компресу (підоклюзійну пов'язку).

«Локоїд» випускається у вигляді кількох ЛФ з концентрацією гідрокортизону бутирату 0,1 %. Три ЛФ: креми, мазь, – добре відомі й широко застосовуються в дерматології, ще дві ЛФ: Ліпокрем і Крело, – є специфічними для «Локоїду» [7, 10, 11].

Креми звичайно містять 30-70 % жиру, диспергованого в 70-30 % води. Вони застосовуються при мокнучих та ексудативних процесах, оскільки допускають випаровування вологи з поверхні шкіри, а точніше – з рогового шару, за рахунок чого досягається сприятливий охолоджуючий та підсушуючий ефект, що підсушує. Вони також зручні для застосування там, де ділянки шкіри стикаються між собою (пахова, анальна ділянка; пахвові западини; згинальні поверхні, наприклад, ліктьова й підколінна ямки).

Пацієнти нерідко віддають перевагу саме крему, оскільки він нежирний і практично невидимий після нанесення. З цієї причини крем іноді використовується навіть у тих випадках, коли більше підходящою є інша ЛФ, що підтримувала б достатню гідратацію шкіри.

У деяких країнах до 80 % місцевих ЛФ для лікування захворювань шкіри складають креми. Однак повторне застосування кремів може викликати появу сухості шкіри.

ЛФ типу «жирів-у-воді» складаються із дрібних крапель жирів, диспергованих у воді. Креми на підставі «жирів-у-воді» звичайно більше зручні й більше прийнятні з косметичної точки зору, ніж форми на підставі «води-в-жирах», оскільки вони є менш жирними й легше змиваються.

Основа мазі містить від 70 до 100 % жирів (мазь «Локоїд» містить 100 % ліпідів). Ліпіди заміняють собою порушений ліпідний шар епідермісу, наприклад, при atopічному дерматиті (АД), і допомагають відновити бар'єрну функцію шкіри.

Жири зменшують надходження алергенів, подразників і мікроорганізмів, а також знижують трансдермальную втрату води, що, у разі надмірності, призводить до сухості шкіри (ксероз).

Основним недоліком мазей є жирність шкіри після нанесення, що спричиняє дискомфорт пацієнтам і залишає плями на одязі. У зв'язку і

з цим, пацієнти можуть віддавати перевагу кремам, незважаючи на низький вміст у них ліпідів, недостатній для запобігання сухості шкіри й відновлення її бар'єрної функції.

Застосування мазей небажано там, де відбувається зіткнення двох ділянок шкіри й у вогнищах гострих, везикулярних або мокнучих уражень, однак ця ЛФ підходить для більшості інших ділянок шкіри.

Хоча ЛФ на підставі «води-в-жирах» складніші у разі застосування порівняно з формами на підставі «жирів-у-воді», багато препаратів у складі мазей будуть ліпше вивільнятися саме і з цих ЛФ. Вони також більшою мірою мають зволожуючі властивості, оскільки створюють бар'єр на шляху втрати рідини з рогового шару шкіри.

Лосьйони, емульсії призначені для застосування на ділянках з волоссяним покривом, таких як волосиста частина голови, де використання мазей і кремів непрактичне й неприйнятне з косметичної точки зору. Лосьйони з місцевими ГКС звичайно готують на підставі спиртів, бо ГКС є практично нерозчинними у воді.

Перевагами лосьйонів є їхня простота в застосуванні, особливо на ділянках з волоссяним покривом, а також відсутність слідів препарату на шкірі після нанесення. До недоліків належать відчуття печіння й сухості шкіри. У зв'язку із цим для зменшення ефекту, що підсушує, деякі ЛФ, наприклад розчин «Локоїду», містять гліцерин.

«Локоїд Ліпокрем» – це унікальна ЛФ крему на підставі «жирів-у-воді», що містить 70 % ліпідів і 30 % води й має властивості й крему, і мазі. Високий вміст ліпідів надає ліпокрему «Локоїду» властивості, які роблять його подібним до мазі в плані відновлення бар'єрної функції шкіри й зменшення її сухості. Вміст води, що є зовнішньою фазою в складі форми, надає ліпокрему косметичні властивості, схожі із кремом: він практично невидимий на шкірі, не залишає плям після нанесення й легко змивається. Ці косметичні властивості роблять ліпокрем більше прийнятним для пацієнтів порівняно з маззю й підвищують комплаєнс.

Слід зазначити, що в ході недавнього клінічного дослідження «Локоїду» у формі ліпокрему в пацієнтів 5-13 років з екземою або АД від помірного до важкого ступеня в жодному разі після лікування не спостерігалось ознак пригнічення функції кори надниркових залоз.

Шкірна емульсія «Локоїд Крело» являє собою суспензію «жирів-у-воді», що містить 85 % води та 15 % ліпідів. Суспензію «жирів-у-воді» частіше називають кремом, якщо вона має високий зміст ліпідів, і молочком, якщо ліпідів мало.

«Локоїд Крело» не належить однозначно до жодної із цих категорій, тому для його опису був створений термін «крело», тобто кремовий лось-

йон. Він призначений для використання на великих поверхнях ексудативного ураження шкіри й для застосування на шкірі з волоссяним покривом.

Наявність різноманітних ЛФ дає можливість застосовувати «Локоїд» при різних захворюваннях шкіри й різному характері патологічного процесу (наприклад, з явищами ексудації або ліхеніфікації тощо).

Розмаїтість ЛФ підвищує зручність використання «Локоїду» пацієнтами й сприяє високій косметичній прийнятності лікування. Розходження в ефекті залежать від ряду інших чинників, включаючи оклюзію, біодоступність самого стероїду, жиророзчинність, коефіцієнт розподілу нанесеного продукту. Усе це враховується виготовлювачами ліків, що внаслідок тривалих, кропітких досліджень призводить до створення добре збалансованих препаратів для зовнішнього застосування, які мають максимально можливу терапевтичну ефективність.

У зв'язку із цим, необхідно мати на увазі, що нерідко практиковане лікарями «розведення» патентованих засобів шляхом додавання до них додаткових інгредієнтів (нібито з метою зменшення можливих НР стероїдів) категорично не рекомендується. Ці маніпуляції неминуче призводять до порушення стабільності й розбалансування системи й непередбачено змінюють біологічну активність і біодоступність препарату. Крім того, внесені «розріджувачі» можуть призводити до мікробного забруднення лікарського засобу. Усе це в цілому не тільки однозначно знижує терапевтичну ефективність, погіршує переносність препарату, але й може стати причиною серйозних ускладнень.

Відновлення бар'єрної функції шкіри. Нині встановлено, що при багатьох хронічних дерматозах, насамперед при atopічному дерматиті, екземі, псоріазі, мають місце серйозні порушення бар'єрної функції шкіри. Основним компонентом у регуляції бар'єрної функції шкіри є роговий шар епідермісу; порушення його цілісності супроводжується:

- трансепідермальною втратою води;
- підвищенням ризику проникнення різних мікроорганізмів;
- зниженням концентрації натурального зволожуючого чинника.

Для запобігання порушень і підтримки функцій шкірного бар'єра важлива підтримка на поверхні шкіри оптимального рівня pH 4,5-5,3; при підвищенні цього рівня:

- посилюється десквамація епітелію;
- відбувається потоншення шкіри;
- уповільнюється відновлення шкірного бар'єру.

Сучасний засіб базового догляду за uszkodженою шкірою повинен не лише швидко й активно відновлювати гідратацію шкіри, але й мати реліпі-

дизуючу дію. Саме таку двокомпонентну дію має дермато-косметичний засіб серії Локо-бейз – Локо-бейз Ріпеа. Він являє собою емульсію типу вода в олії з дуже високим змістом ліпідів (близько 63 %).

Відмінною рисою препарату є вміст есенціальних ліпідів, ідентичних ліпідам рогового шару: холестерину, кераміду, вільних жирних кислот (олеїнової, пальмітинової) у співвідношенні, оптимальному для прискореної репарації шкірного бар'єру.

Другою важливою інновацією препарату є вміст у ньому наночастинок твердого парафіну, які сприяють переносу есенціальних ліпідів у глибокі шари епідермісу. Разом з рідким парафіном і вазеліном, вони створюють захисну мантію, перешкоджаючи проникненню зовнішніх подразників. Крім того, вони справляють матуючу дію, що поліпшує косметичні властивості крему.

Локобейз Ріпеа дає змогу досягти кращого результату при лікуванні хронічних дерматозів завдяки відновленню гідrataції шкіри й поповненню її ліпідного складу. Це сприяє усуненню дисфункції шкірного бар'єру й попереджає його подальше ушкодження. Його використання корисне як у період загострення захворювання для купірування запалення й свербіжу, так і для відновлення функції шкірного бар'єра в період

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.А., Кочергин Н.Г. Кортикостероидные препараты для наружного применения // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. - 1998. - № 3. - С. 78-79.
2. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. «Локоид» в терапии хронических воспалительных заболеваний кожи у детей // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2008. - № 2. - С. 46-49.
3. Кутасевич Я.Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов // Журн. дерматол. и венерол. - 2000. - № 1 (9) . - С. 95-99.
4. Маштакова И.А. Применение локоида в наружной терапии больных псориазом и атопическим дерматитом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2002. - № 1. - С. 27-29.
5. Монахов С.А., Иванов О.Л. Современные принципы лечения больных хроническими воспалительными дерматозами: опыт применения мази гидрокортизона 17 бутират («Локоид») // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. - 2007. - № 2. - С. 57-58.
6. Монахов К.Н., Очеленко С.А. Применение увлажняющих средств при нарушении кожного барьера // Клин. дерматол. и венерол. - 2009. - № 1. - С. 74-77.
7. Проценко Т.В. Дифференцированный подход к выбору средств наружной кортикостероидной терапии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2009. - № 2. - С. 31-34.
8. Проценко Т.В., Проценко О.А. Особенности наружной терапии при осложненных формах аллергических заболеваний кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2009. - № 3. - С. 32-36.
9. Соколовский Е.В., Монахов К.Н., Романова О.Л. и др. Исследование эффективности и безопасности 0,1 % мази гидрокортизона бутирата у взрослых пациентов с атопическим дерматитом и экземой различной степени тяжести // Клин. дерматол. и венерол. - 2007. - № 4. - С. 86-87.
10. Eichenfield L., Charles N., Ellis M. et al. Evaluation of Adrenal suppression of a lipid enhanced, topical emollient cream formulation of hydrocortisone butyrate 0,1 % in treating children with atopic dermatitis // Pediatric Dermatology. - 2007. - Vol. 24. - P. 81-84.
11. Fowler J. F. Jr., Fransway A. F., Jackson J. M., Rohowsky N. Hydrocortisone butyrate 0,1 % cream in the treatment of chronic dermatitis // Cutis. - 2005. - Vol. 75, No 2. - P. 125-131.
12. Pierard G.E. Hydrocortisone 17 butyrate (Locoid), a thirty year ongoing innovative drug // Rev. Med. Liege. - 2006. - Vol. 61, No 2. - P. 128-130.
13. Takagi Hajime, Maeda Manabu, Yoneda Kazufumi et al. Clinical Evaluation of Efficacy of Locobase REPAIR for Treatment of Atopic Dermatitis and Asteatotic Eczema in Children // J. Skin Res. - 2004. - Vol. 3, No 3. - P. 306-315.